

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-099930

(43)Date of publication of application : 23.04.1993

(51)Int.Cl. G01N 35/00
G01N 21/59
G01N 21/75
G01N 35/02

(21)Application number : 03-032396

(71)Applicant : SHIMADZU CORP

(22)Date of filing : 31.01.1991

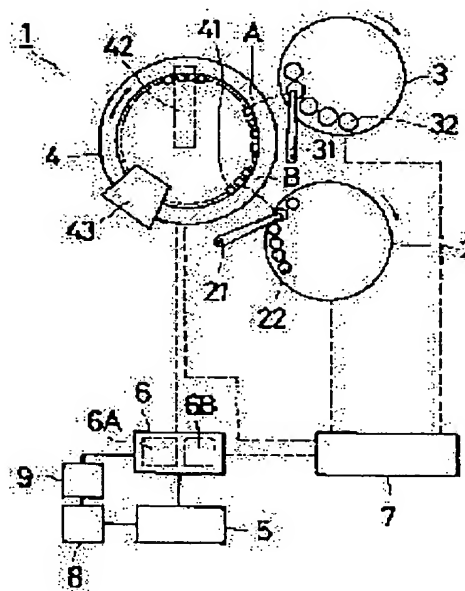
(72)Inventor : MATSUMOTO JUNICHI

(54) AUTOMATIC CHEMICAL ANALYZING APPARATUS

(57)Abstract:

PURPOSE: To judge a specimen in need of re-examination quickly and to improve analyzing efficiency by providing a reaction-liquid adjusting part, an optical measuring part, a memory part, an operating part and two re-examination controlling parts for controlling the reaction-liquid adjusting part and the optical measuring part.

CONSTITUTION: A re-examination controlling part 6 individually compares an absorbance A_i , which is measured at every constant time, with a limit value A_h and sends a control signal into a driver 7 so as to execute the re-examination for a specimen, whose amount is decreased when $A_i > A_h$. Even in the case of $A_i < A_h$, the computation of an anticipated value and the comparison of the anticipated value and the limit value A_h at this point are performed based on the data of a memory part 9 and a specified expression of relation. When the anticipated value is higher than A_h , a control part 6A starts the re-examination of the reduced amount by the same way. When the result of the comparison is not applicable to any of the above described cases, the anticipated value of the measured concentration is roughly computed in a control part 6B. When the value exceeds a threshold value, the control signal is sent into the driver 7 so as to perform the ordinary re-examination. For the specimen, which does not require the re-examination for the reduced amount, an operating part 5 determines the quantity based on a specified calibration curve.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 31.01.1991

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 14.02.1995

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-99930

(43)公開日 平成5年(1993)4月23日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
G 0 1 N 35/00	A	8310-2 J		
21/59	Z	7370-2 J		
21/75	Z	7235-2 J		
35/02	J	8310-2 J		

審査請求 有 請求項の数 2 (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平3-32396

(22)出願日 平成3年(1991)1月31日

(71)出願人 000001993

株式会社島津製作所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地

(72)発明者 松 本 順 一

京都市中京区西ノ京桑原町1番地 株式会
社島津製作所内

(74)代理人 弁理士 野河 信太郎

(54)【発明の名称】 自動化学分析装置

(57)【要約】

【目的】 光学的な自動化学分析装置における減量及び通常再検が必要な検体についてその判断をより迅速に行なって分析効率の向上を図る。

【構成】 減量再検及び通常再検の要否と、反応が終了する迄の光学濃度変動領域の光学濃度値及び対応する標準試料についての光学濃度値を利用して、リアルタイムに判断しその判断によってこれらの再検操作の指示を反応終了前に制御実行する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 所定量の検体と反応試薬を混合して被検反応液を調製する反応液調製部と、

(b) 被検反応液の光学濃度を、反応開始から反応終了後(時間 t)迄一定時間毎に測定しうる光学測定部と、

(c) 標準試料と反応試料を混合した基準反応液についての反応開始から反応終了後(時間 t)迄の一定時間毎の光学濃度とこの標準試料中の所定成分濃度を記憶する記憶部と、

(d) 被検反応液の時間 t での最終光学濃度 A_t が、所定の光学濃度限界値 A_h の範囲内となる検体について、この A_t 値に基づいて検体中の所定成分を定量する演算部と、

(e) 被検反応液についての上記時間 t での最終光学濃度 A_t が上記光学濃度限界値 A_h を超えるか否かを、反応途中の光学濃度値に基づいて予め判断すると共に、 A_h を超えると判断される検体については、検体量を減少した条件での再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第 1 再検制御部と、

(f) 検体中の所定成分の濃度が所定の閾値 C_h を超えるか否かを、当該被検反応液についての反応途中の光学濃度と、上記記憶部における対応する光学濃度との比に基づいて予め判断し、 C_h を超えると判断される検体について、再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第 2 再検制御部、を備えてなる自動化学分析装置。

【請求項 2】 (a) 所定量の検体と反応試薬を混合して被検反応液を調製する反応液調製部と、

(b) 被検反応液の光学濃度を、反応開始から反応終了後(時間 t)迄一定時間毎に測定しうる光学測定部と、

(c) 標準試料と反応試薬を混合した基準反応液についての反応開始から反応終了後(時間 t)迄の一定時間毎の光学濃度とこの標準試料中の所定成分濃度を記憶する記憶部と、

(d) 上記経時的に得られる被検反応液の光学濃度のうち、所定の光学濃度限界値の A_h 範囲内に属する複数の光学濃度の変化率に基づいて検体中の所定成分を定量する演算部と、

(e) 反応途中に測定される被検反応液についての光学濃度が上記光学濃度限界値 A_h を超えるか否かを判断すると共に、 A_h を超えた際に A_h 範囲内に属する光学濃度値が 3 点未満である検体について、検体量を減少した条件での再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第 1 再検制御部と、

(f) 検体中の所定成分の濃度が所定の閾値 C_h を超えるか否かを、当該被検反応液についての反応途中の光学濃度と、上記記憶部における対応する光学濃度の比に基づいて予め判断し、 C_h を超えると判断される検体について、再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第 2 再検制御部、を備えてなる自動化学分析装

置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】この発明は、自動化学分析装置に関する。さらに詳しくは、ここに血清、血漿、尿、リンパ液等の多成分を含む生化学試料中の所定成分を定量するのに有用な自動分析装置に関する。

【0002】

【従来の技術】従来から上記のごとき生化学試料(検体)中の所定成分の分析方法として、検体に 1 種又は 2 種以上の所定の反応試薬を混合して反応させ、この反応によって生じる反応液の光学濃度値(吸光度値、蛍光光度値等)の変化や反応途中の変化率に基づいて所定成分を定量する方法が、いわゆるエンドポイント法やレート法として知られており、各種自動生化学分析装置に適用されている。

【0003】そして、これらの具体的な分析において、上記光学濃度値の変化や変化率の測定は、別に測定される反応試薬ブランク液(試料成分未含有で同じ反応試薬を含有する溶液)の光学濃度値 A_b をベースラインとして行われ、かつ測定感度上適正な定量を行う点から、ある一定の光学濃度値 A_h (光学濃度限界値)までの光学濃度の範囲内で画一的に行われている。

【0004】例えば、エンドポイント法においては、反応終了状態の光学濃度と前記試薬ブランクの光学濃度 A_b との差に基づいて定量が行われ、この差を求める光学濃度限界値 A_h は、例えば、酵素を用いる反応試薬ではその基質の量等で規制される反応飽和の前の光学濃度値付近とされていた。

【0005】一方、レート法においては、反応開始後から反応が終了する時間 t 迄の反応途中における光学濃度が経時的に複数測定されこれら一連の実測光学濃度と時間の関係から光学濃度変化率が求められるが、同様にこの変化率は光学濃度限界値 A_h の範囲内で求められていた。

【0006】そして、反応終了時に上記光学濃度限界値 A_h を超える検体、すなわち超高値検体については、定量不能又は不適と判断され、検体量を低減した再度の測定(再検)が行われてた。

【0007】一方、上記光学濃度限界値 A_h を超えない定量可能な検体についても、例えば、正常値範囲(閾値 C_h)を超える高値検体については正常値範囲の検体に比してその定量値の重要度が高く、高い測定信頼性が要求される。従ってかかる定量可能な高値検体については、検体量を変えない文字通りの再検が行なわれていた。

【0008】そして、このような光学濃度限界値 A_h に基づく定量適否の判断や再検操作及び閾値 C_h に基づく再検操作を自動的に制御して定量を行う自動化学分析装置も従来から知られている。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の自動化学分析装置においては、上記減量再検や通常再検が必要かどうかの判断は、各々反応液の反応終了時に行われるように構成されていた。従って、これらの再検に必要な検体についてその要否の判断を行うだけで正常な検体についての定量時間と同程度の時間を要し、分析全体の迅速化の点で障害となっていた。

【0010】この発明はかかる状況下なされたものであり、ことに再検が必要な検体についてはその判断をより迅速に行なって生化学分析全体の効率を上昇させる事が出来る自動分析装置を提供しようとするものである。

【0011】

【課題を解決するための手段】かくしてこの発明によれば、(a) 所定量の検体と反応試薬を混合して被検反応液を調製する反応液調製部と、(b) 被検反応液の光学濃度を、反応開始から反応終了後(時間 t)迄一定時間毎に測定する光学測定部と、(c) 標準試料と反応試料を混合した基準反応液についての反応開始から反応終了後(時間 t)迄の一定時間毎の光学濃度とこの標準試料中の所定成分濃度を記憶する記憶部と、(d) 被検反応液の時間 t での最終光学濃度 A t が、所定の光学濃度限界値 A h の範囲内となる検体について、この A t 値に基づいて検体中の所定成分を定量する演算部と、(e) 被検反応液についての上記時間 t での最終光学濃度 A t が上記光学濃度限界値 A h を超えるか否かを、反応途中の光学濃度値に基づいて予め判断すると共に、A h を超えると判断される検体については、検体量を減少した条件での再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第1再検制御部と、(f) 検体中の所定成分の濃度が所定の閾値 C h を超えるか否かを、当該被検反応液についての反応途中の光学濃度と、上記記憶部における対応する光学濃度との比に基づいて予め判断し、C h を超えると判断される検体について、再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第2再検制御部、を備えてなる自動化学分析装置が提供される。

【0012】さらにこの発明によれば、(a) 所定量の検体と反応試薬を混合して被検反応液を調製する反応液調製部と、(b) 被検反応液の光学濃度を、反応開始から反応終了後(時間 t)迄一定時間毎に測定する光学測定部と、(c) 標準試料と反応試薬を混合した基準反応液についての反応開始から反応終了後(時間 t)迄の一定時間毎の光学濃度とこの標準試料中の所定成分濃度を記憶する記憶部と、(d) 上記経時的に得られる被検反応液の光学濃度のうち、所定の光学濃度限界値の A h 範囲内に属する複数の光学濃度の変化率に基づいて検体

$$(A_i - A_b) \cdot C_{st} = (A_i \cdot s_t - A_b) \cdot C_s \dots (1)$$

〔式中、A i は時刻 i における被検反応液の光学濃度、A i · s t は時刻 i における基準反応液(標準試料使用)の光学濃度、A b は試薬ブランクの光学濃度、C s

中の所定成分を定量する演算部と、(e) 反応途中に測定される被検反応液についての光学濃度が上記光学濃度限界値 A h を超えるか否かを判断すると共に、A h を超えた際に A h 範囲内に属する光学濃度値が3点未満である検体について、検体量を減少した条件での再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第1再検制御部と、(f) 検体中の所定成分の濃度が所定の閾値 C h を超えるか否かを、当該被検反応液についての反応途中の光学濃度と、上記記憶部における対応する光学濃度の比に基づいて予め判断し、C h を超えると判断される検体について、再検を行うよう上記反応液調製部と光学測定部を制御する第2再検制御部、を備えてなる自動化学分析装置が提供される。

【0013】この発明は、減量再検及び通常再検の要否を、反応が終了する迄の光学濃度変動領域の光学濃度値に基づいてリアルタイムに判断し、かつその判断によってこれらの再検操作の指示を反応終了前に行うことができるように構成したものである。

【0014】第1発明は、エンドポイント法を適用した自動化学分析装置についてのものである。第1再検制御部における最終光学濃度 A t が A h を超えるか否かの判断は、マイクロコンピュータを用い、反応途中の実測光学濃度 A i 毎に A h との比較する工程と、この A i が A h 未満の場合には A i 迄の複数の光学濃度 A i-1、A i-2 ……、から反応時終了時の光学濃度 A t を近似的に予測し、この予測値と上記 A h とを比較する工程によって行うのが適している。ここで A i が A h を超えた場合には、再検制御部は A t が A h を超えると判断し、その際の反応液の反応度に拘わらず、この検体について検体量を減少した条件で再検を行うように反応液調製部と光学測定部を駆動させる。A i が A h を超えない場合においても上記した A t の予測値が A h を超えると判断される場合には再検制御部は、同様に再検を実行させる。そして、いずれも A h を超えない場合には再検を行われず、実際の最終光学濃度 A t に基づいて演算部での定量が行われる。

【0015】ここで上記予測値の算出は、複数ことに3点以上の光学濃度値と反応時間との関係から回帰式を求め、この回帰式によって反応終了時 t における A t を求める演算方式(例えば二次回帰又は三次回帰式を基準とする最小自乗法)で行うことができるが、記憶部における標準試料についての光学濃度データとの比を利用してより簡便に算出することができる。

【0016】すなわち、時刻 i において所定成分濃度と反応液の光学濃度との間には原則的に下記式(1)の比例関係：

t は標準試料の所定成分濃度(又は活性値)、C s は被検試料の所定成分濃度(又は活性値)を各々示す)が成立する。

【0017】一方、標準試料についての基準反応液の2つの時刻 i 、 j での光学濃度 $A_i \cdot st$ と $A_j \cdot st$ については下記式(2)： $(A_i \cdot st - Ab) / (A_j \cdot st - Ab) = (A_i - Ab) / (A_j - Ab) = k$ (一定)

〔式中、 A_i 、 A_j は、時刻 i 、 j における被検反応液の光学濃度〕の関係が成立する。

【0018】従って、これらの式(1)及び式(2)とから下式(3)：

$A_j = Ab + (A_i - Ab) \cdot (A_j \cdot st - Ab) / (A_i \cdot st - Ab) \cdots (3)$ が導かれ、これにより基準反応液の既知のデータ $A_i \cdot st$ 、 $A_j \cdot st$ 及び試薬ブランク値並びに反応途中の被検反応液の光学濃度 A_i からその後の光学濃度の予測値(A_j)が簡便に概算できることとなり、 $j = t$ の際の最終吸光度 A_t の予測及び A_h との比較を行なうことができる。

【0019】一方、第2再検制御部は、前記第1再検制御部において最終光学濃度 A_t が A_h を超えない被検反応液、すなわち、定量可能な被検反応液について、更に、その反応途中においてその被検成分濃度が正常値の上限(閾値 C_h)を超えるかどうかを予測し、超える場合に、その検体についての通常再検を行うよう制御する。

【0020】かかる濃度の予測は、前記した式(1)に基づいて、下式(4)： $C_s = C_{st} \cdot (A_i - Ab) / (A_i \cdot st - Ab) \cdots (4)$ により算出することができる。

【0021】一方、第2発明は、レート法を適用した自動化学分析装置についてのものである。この装置においても、第1再検制御部で反応途中の実測化学濃度 A_i 毎に A_h との比較が行われる。但し、 A_h を超えた検体については、さらに A_h の範囲内に属する光学濃度のサンプル数がチェックされ、このサンプル数が3点に満たない場合のみ減量再検が実施される。

【0022】そして、この場合にはさらに、第2再検制御部でレート反応により定量可能な検体の反応液について、基準反応液についてのデータに基づいてその被検成分濃度が正常値の上限(閾値 C_h)を超えるかどうかを概算して予測し、超える場合に、その検体について通常再検を行なうよう制御する。かかる予測は、前記と同様に、式(4)に基づいて行われる。

【0023】なお、いずれの場合においても、検体個々に反応前のベースラインの光学濃度が異なる場合があるため、これに対応して検体毎に光学濃度限界値 A_h を補正(A_h')する演算処理がなされてもよい。この A_h の補正は、反応初期の段階の複数の実測光学濃度値に基づいて反応開始時、即ち反応液調整時($t = 0$)の光学濃度を算出してこれを A_h に加算又は減算することにより行うことができる(〔図6〕参照)。

【0024】

【作用】演算部での定量が行われる反応終了段階に至る迄に、各検体について減量再検及び通常再検の要否が判断され、かつそれによって各再検の実行の制御が行われる。従って、反応終了迄に必要な検体についての再検の開始を行うことができ、分析時間の短縮化が可能となる。

【0025】

【実施例】以下、添付図面を参照しつつこの発明の実施例について説明する。〔図1〕は、実施例の自動化学分析装置1を示すものである。この自動化学分析装置1は、エンドポイント法及びレート法による測定を選択して行うことができるように構成されたデュアルモードの多項目分析用の構成からなる。そして、基本的に、検体容器22内の検体を分注器21によって反応容器41内へ分注する検体サンプリングテーブル2と、試薬容器32内の所定の反応試薬を分注器31によって反応容器41内に分注する試薬分注テーブル3(以上、反応液調製部)と、光学測定部4と、演算部5と、再検制御部6

(第1再検制御部6Aと第2再検制御部6B)と記憶部9を備えてなる。なお、7は反応液調製部と光学測定部4のドライバであり、8は表示部である。

【0026】上記光学測定部4は、多数の反応容器41を配列して一定周期で回転移動させるテーブルと回転可能な吸光測定光学系42と洗浄部43を備え、分注位置Bで分注された検体と分注位置Aで分注された反応試薬との混合液(反応液)について、予め設定された反応終了時間 t 迄に、一定時間毎に吸光度をモニタリングできるように構成されてなる。

【0027】そして、記憶部9には、被検項目についての標準試料と反応試薬とを混合した基準反応液の反応開始から反応終了(時間 t)迄の一定時間毎の吸光度と、この標準試料中の所定成分濃度が予めデータとして記憶されている。また、演算部5と再検制御部6は、測定モードに対応して各々再検の迅速な判断及び開始と、定量演算を行うようプログラムされている。

【0028】まず、エンドポイントモードを選択した際に設定される第1再検制御部6Aのプログラムを〔図2〕に示した。このフローチャートに示されるように、再検制御部6は、まず、一定時間毎に計測される光学濃度(吸光度) A_i について個々に限界値 A_h との比較を行い、 $A_i > A_h$ の場合に、検体量を低下させた減量再検の実行を行うようドライバ7に制御信号を送る。なお、ここで A_i 、 A_h は各々試薬ブランクとの差の絶対値を意味する。これにより反応液調製部において、検体分注量を低減(この実施例では、約1/2に減少)させた条件下で反応液の調製が行われ、かつ光学測定部でこの反応液についての再検が行われる。一方、 $A_i \leq A_h$ の場合でも、記憶部9のデータと式(3)の関係に基づいてその時点で A_t の予測値の算出及びこの予測値と A_h の比較がなされ、予測値が A_h 以上となった場合には

第1再検制御部6Aは上記と同様に減量再検の開始を行う。いずれにも該当しない場合には、第2再検制御部6Bにおいて、その時点の吸光度 A_i と対応する記憶部9の吸光度 $A_i \cdot s t$ を利用し前記式(4)に基づいて測定濃度の予測値(C_s)を概算し、これが所定の閾値 C_h (当該被検項目の正常値範囲の上限)と比較し、 C_h を超えた場合に、通常再検(同一検体量についての同条件での再検)を行うようドライバ7に制御信号を送る。

【0029】そして、かかる判断の後、 $A_t \leq A_h$ を満足する反応液については、次の吸光度測定が行われて同様な判断が時間 t の直前までリアルタイムに繰り返される。そして、減量再検が不要であった検体について、演算部5は、その際の吸光度 A_t に基づいて所定の検量線をベースとして定量を行う。なお、再検の定量の際には、容量補正が行われてもよい。

【0030】かかる再検制御によれば、例えば図4に示すごとく、吸光度増加反応における最終吸光度(t_{11} の時点)が A_h を超える超高値検体 S_2 について、 t_s の時点の吸光度又は t_4 迄の吸光度の変化に基づいて減量再検の要否の判断及びその開始が行われると共に、 A_h を超えない検体については、所定成分濃度が C_h を超える高値検体について通常再検の要否の判断及び開始が行われる。従って、反応終了を待つまでもなく、早期の再検操作を行うことができることとなる。そして、正常検体 S_1 については従来と同様に定量が行われる。

【0031】一方、レートモードを選択した場合のプログラムを図3に示した。このような第1再検制御部6は前記と同様に個々の吸光度 A_i について限界値 A_h との比較を行う。そして、 $A_i > A_h$ の場合に、 A_h の範囲内に属するサンプル数(実測値数)をカウントし、この数が2以下の場合には前記と同様に検体量を減少した再検が開始される。なお、ここで A_i 、 A_h は試薬ブランクとの差の絶対値を意味する。そしてサンプル数が3以上の場合及び $A_i \leq A_h$ の場合には、第2再検制御部において前記と同様にその時点の吸光度 A_i と対応する記憶部9の吸光度 $A_i \cdot s t$ と式(4)に基づいて測定濃度の予測値(C_s)を概算し、これが所定の閾値 C_h と比較し、 C_h を越えた場合に通常再検を行うようドライバ7に制御信号を送る。

【0032】そして、かかる判断の後、減量再検が行なわれる以外の検体の反応液について同様な判断が時間 t の直前迄リアルタイムに繰り返された後、時間 t において、 A_h 範囲内に含まれる複数の吸光度の変化率に基づいて所定の検量線をベースとして定量が行われる。なお、レートモードの場合も、再検の定量時に容量補正が行われてもよい。

【0033】かかる再検制御によれば、短時間で吸光度 A_h を超え吸光度変化率の測定が不能な超高値検体について、リアルタイムに減量再検の要否の判断及びその開始が行われる。例えば、〔図5〕に示すごとく超高値検

体 S_3 については、 A_h 範囲内に属するサンプル数が1点であるため、 t_2 の時点で再検が必要と判断され迅速な減量再検操作が行われる。これに対し、最終吸光度が A_h を超える検体 S_2 についても、 A_h 内に属するサンプル数が3点以上であれば、変化率の適切な測定が可能であるため、再検は行われず、演算部は正常検体 S_1 と同様に A_h 内の吸光度の変化率に基づいて定量が行われる。

【0034】さらに、減量再検が要な検体についても、閾値 C_h を超える高値検体についてリアルタイムに通常再検の要否の判断及びその開始が行なわれることとなる。

【0035】なお、この実施例においては、エンドポイントモードとレートモードを切換設定できるデュアルモードの装置について説明したが、いずれか単独のモードからなるように構成されていてもよい。

【0036】

【発明の効果】この発明の自動分析装置によれば、超高値検体についての減量再検要否の判断及び再検の開始、並びに高値検体についての通常再検要否の判断及び再検の開始が、反応終了に至る反応途中において行われるため、多数の検体を対象とする化学分析全体の分析効率を向上でき、最終結果を得るまでの時間を著しく短縮することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】この発明の一実施例の自動化学分析装置を示す構成説明図である。

【図2】同じく再検制御部及び演算部の制御を示すフローチャート図である。

【図3】同じく再検制御部及び演算部の制御を示すフローチャート図である。

【図4】この発明の自動化学分析装置による動作及び効果を説明するためのグラフ図である。

【図5】この発明の自動化学分析装置による動作及び効果を説明するためのグラフ図である。

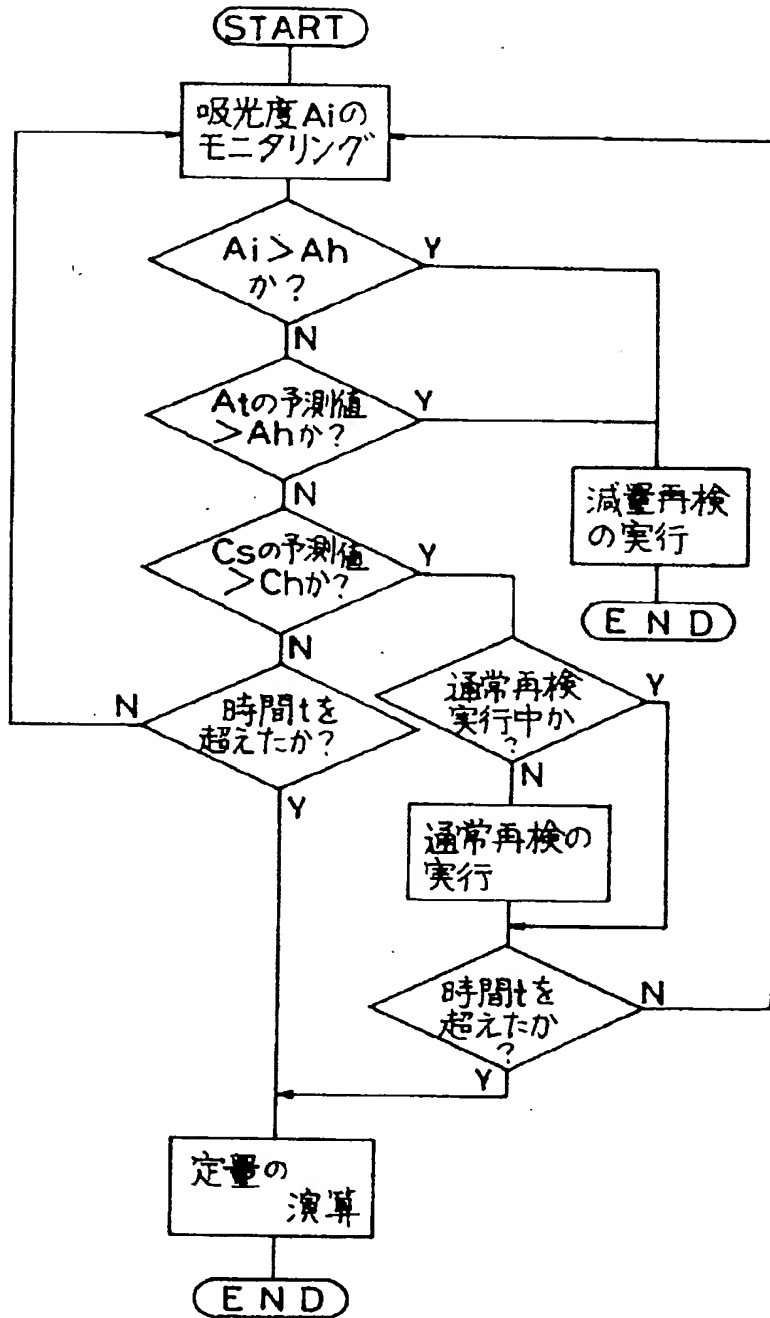
【図6】この発明の自動化学分析装置による動作及び効果を説明するためのグラフ図である。

【符号の説明】

- 1 自動化学分析装置
- 2 検体サンプリングテーブル
- 3 試薬分注テーブル
- 4 光学測定部
- 5 演算部
- 6 再検制御部
- 6A 第1再検制御部
- 6B 第2再検制御部
- 7 ドライバ
- 8 表示部
- 9 記憶部
- 21 分注器

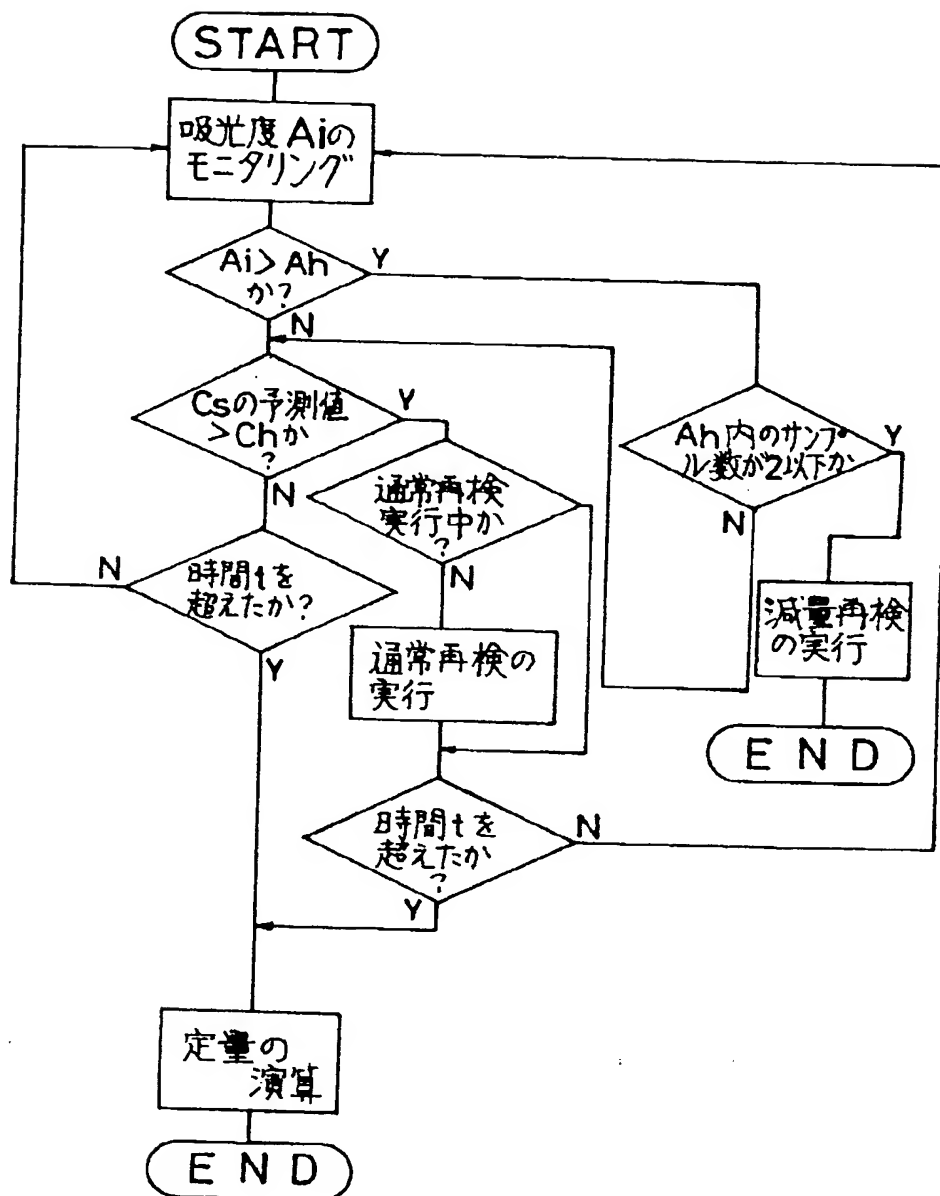
- 4 1 反応容器
4 2 吸光度測定光学系
4 3 洗浄部

【図 2】



A line graph showing Absorbance (Abs) on the y-axis versus Time (t) on the x-axis. The y-axis has a horizontal dashed line labeled 'Ah'. The x-axis has points labeled t1, t2, t3, t4, t5, t6, t7, t8, t9, t10, t11. Two curves, S1 and S2, start at the origin (0,0). Curve S2 is above curve S1. Both curves increase and approach the level Ah. Curve S2 reaches Ah at approximately t5, while curve S1 reaches it at approximately t7.

【図3】



【図 5】

